Directive d'homologation DIR2017-02

Insectifuges personnels contenant des huiles essentielles (IPCHE)

Renseignements requis pour l'évaluation des risques pour la santé humaine

Addenda aux *Lignes directrices concernant l'homologation de pesticides non classiques* (DIR2012-01)

(also available in English)

Le 17 mai 2017

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1197-7388 (imprimée)
1498-5934 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-3/2017-2F (publication imprimée)
H113-3/2017-2F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2017

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

1.0 Introduction

Le 27 février 2012, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a publié la Directive d'homologation DIR2012-01, *Lignes directrices concernant l'homologation de pesticides non classiques*. Cette directive décrit une méthode réglementaire souple et fondée sur les risques permettant d'évaluer si des pesticides non classiques ont de la valeur et s'ils présentent des risques inacceptables pour la santé humaine ou l'environnement. La DIR2012-01 présente des critères permettant de déterminer si des substances sont admissibles à l'évaluation en vertu de la directive, et précise quels renseignements sur les propriétés chimiques des produits, l'évaluation des risques pour la santé humaine, l'évaluation des risques pour l'environnement et l'évaluation de la valeur sont nécessaires. La DIR2012-01 décrit également le processus de demande, notamment les consultations préalables aux demandes et la présentation de renseignements en vue d'une décision d'homologation.

Le 6 décembre 2016, l'ARLA a publié le Projet de directive PRO2016-03, *Insectifuges personnels contenant des huiles essentielles (IPCHE) Renseignements requis pour l'évaluation des risques pour la santé humaine*. Le but du Projet de directive PRO2016-03 était de tenir des consultations sur les exigences réglementaires proposées dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé humaine posés par un type bien précis de pesticides non classiques, les insectifuges personnels contenant des huiles essentielles (IPCHE)[1]. Les huiles essentielles sont des mélanges complexes de composés volatils produits comme métabolites secondaires dans des plantes aromatiques. Ces huiles peuvent être extraites de ces plantes par distillation, par extraction par solvant, par pressage à froid, et autres moyens. Dans le cas présent, l'adjectif « essentielles » signifie que ces huiles contiennent la fragrance caractéristique des plantes desquelles elles ont été extraites. L'essence de girofle, l'huile d'arbre à thé, l'essence de citron et l'essence de camphre sont des exemples d'huiles essentielles. Les huiles essentielles et leurs constituants ont une vaste gamme d'applications, notamment comme agents médicinaux, comme cosmétiques ou parfums, comme aromates pour aliments, comme produits de santé naturels et comme pesticides.

Bien que la Directive d'homologation DIR2012-01 adopte une approche par niveaux en ce qui concerne les exigences en matière de renseignement utilisées dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé humaine posés par les pesticides non classiques, la nature de l'exposition aux IPCHE diffère de celle des autres pesticides non classiques. On peut appliquer les IPCHE directement sur la peau humaine et le mode d'emploi figurant sur l'étiquette indique souvent d'effectuer plusieurs applications au cours d'une même journée. Ces caractéristiques d'exposition uniques, ainsi que l'expérience antérieure de l'ARLA avec l'évaluation et l'homologation d'insectifuges personnels contenant des huiles essentielles, comme l'essence d'eucalyptus à odeur de citronnelle, ont mené l'Agence à revoir l'applicabilité de l'approche par niveaux existante dans le cas des IPCHE et à considérer une approche distincte pour ces produits. Le 3 décembre 2014, Santé Canada a annoncé à tous les intervenants concernés, au moyen d'une

[1] Les insectifuges personnels sont des substances que l'on applique sur les vêtements ou directement sur la peau humaine pour repousser les insectes ou les empêcher de se poser sur la peau et de piquer. La plupart des insectifuges dégagent des vapeurs qui forment une barrière et qui éloignent les insectes de la surface de la peau. Un certain nombre d'huiles essentielles présentent de telles propriétés et ont été homologuées comme matières actives dans des insectifuges offerts au Canada, aux États-Unis et dans d'autres pays.

note d'information, qu'il allait revoir l'applicabilité de cette approche. Dans cette note, le Ministère s'engageait à faire appel à un groupe consultatif externe avant de publier les exigences proposées à des fins de consultation publique[2].

L'ARLA n'a pas reçu de commentaire concernant le Projet de directive PRO2016-03. En conséquence, ce Projet de directive PRO2016-03 a été terminé afin de devenir la présente Directive d'homologation qui est publiée comme addenda à la Directive d'homologation DIR2012-01. Même si les autres éléments de la Directive d'homologation DIR2012-01 continueront de s'appliquer aux IPCHE, les exigences en matière de renseignements énoncées dans le présent addenda remplacent les exigences en matière de renseignements requises pour l'évaluation des risques pour la santé humaine découlant d'une exposition à des IPCHE qui sont présentées dans la Directive d'homologation DIR2012-01. Autrement dit, la portée du présent addenda se limite aux exigences en matière de renseignements requises pour l'évaluation des risques pour la santé posés par les IPCHE.

2.0 Groupe consultatif externe sur les insectifuges personnels contenant des huiles essentielles

L'ARLA a étudié l'applicabilité de l'approche par niveaux actuelle aux exigences en matière de renseignements concernant les IPCHE. L'un des éléments clés de cet examen était la consultation d'un groupe consultatif externe (GCE), ce qui a été fait le 6 janvier 2016. Le GCE était composé de scientifiques spécialisés dans le domaine, et les dispositions relatives à la gouvernance et à la reddition de comptes s'appliquant au GCE étaient basées sur les orientations fournies dans la *Politique de Santé Canada sur les organismes consultatifs externes* (2011)[3].

Le mandat du GCE était notamment de confirmer que l'approche par niveaux actuelle concernant les exigences en matière de renseignements pour les pesticides non classiques pouvait s'appliquer aux IPCHE. Le GCE a également été prié de formuler des commentaires sur les approches pouvant être utilisées pour évaluer les lacunes potentielles en matière de données, soit par l'approche par niveaux décrite dans la Directive d'homologation DIR2012-01, soit au moyen d'une autre approche recommandée par le groupe consultatif. L'ARLA a prié le GCE de lui fournir une orientation sur les sujets suivants :

- L'acceptabilité de l'approche par niveaux actuelle concernant les exigences en matière de renseignements pour évaluer les effets des IPCHE sur la santé.
- L'acceptabilité de l'utilisation d'une telle approche par niveaux pour lever les incertitudes et combler les lacunes en matière de données dans la base de données d'un produit de lutte antiparasitaire déjà homologué, l'huile de citronnelle.

---

2 Examen de la démarche réglementaire pour les insectifuges personnels contenant des huiles essentielles d'origine végétale, 3 décembre 2014 (Note d'information) http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_fact-fiche/essential_oils-huiles_essentielles/index-fra.php

3 http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/public-consult/res-centre/poli-cab-oce-fra.php

Le *Rapport final du Groupe consultatif externe sur les insectifuges personnels contenant des huiles essentielles (CGE-EOPIR EAP)* se trouve sur la page du Groupe consultatif externe sur les insectifuges personnels contenant des huiles essentielles dans la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada. L'annexe I du rapport final présente un résumé des questions ayant été posées au GCE, les recommandations fournies par le GCE en réponse à chacune de ces questions, de même que les réponses de l'ARLA aux recommandations formulées par le GCE.

Bien que le méthyleugénol, un constituant naturel de certaines huiles essentielles, n'était pas visé par cet examen du GCE-IPCHE ni par la consultation sur le PRO2016-03, la section 4.0 du présent document fournit des renseignements généraux sur le méthyleugénol et sur les limites de concentration établies par l'ARLA lorsqu'il est utilisé dans les IPCHE. Cette section sert de complément aux renseignements sur le méthyleugénol qui ont été présentés dans la Note d'information de 2014, laquelle précise que « [d]ans le cas des insectifuges personnels à base d'huile de citronnelle, seuls les produits qui respectent la limite de concentration permise du contaminant préoccupant (méthyleugénol) pourront continuer d'être commercialisés à des fins de vente et d'utilisation au cours de cette période. »

3.0 Approche par niveaux : exigences en matière de renseignements concernant les IPCHE

L'un des volets du processus d'homologation consiste à mener une évaluation pour s'assurer qu'un IPCHE ne posera pas de risque inacceptable pour la santé humaine. Afin de mener une évaluation de ce type, l'ARLA exige des demandeurs et des titulaires d'homologation qu'ils présentent des données sur la toxicité des IPCHE et sur l'exposition aux IPCHE. De façon analogue à l'évaluation des pesticides non classiques, l'ARLA considère que les exigences en matière de renseignements pour les besoins de la réglementation et pour la prise de décisions concernant les IPCHE doivent être proportionnelles au niveau de risque prévu. Par conséquent, l'ARLA a proposé, pour les IPCHE, une approche par niveaux pour les exigences en matière de renseignements sur la toxicité et l'exposition qui s'inspire de l'approche par niveaux utilisée avec les pesticides non classiques, mais qui comporte quelques modifications, selon les recommandations du GCE. Comme dans le cas des autres pesticides non classiques, des données de niveau supérieur seront requises si les données de niveau inférieur indiquent qu'il pourrait y avoir des effets nocifs.

Les exigences en matière de renseignements sont désignées comme étant « requises » ou « requises conditionnellement ». Les données qui sont requises conditionnellement ne doivent être fournies que dans des situations bien précises, comme lorsque l'exposition peut survenir par diverses voies, lorsque certains profils d'emploi sont en cause et lorsque les effets observés dans les études de niveau inférieur font en sorte que des données de niveau supérieur sur la toxicité et l'exposition sont nécessaires. L'on trouvera de plus amples renseignements sur ces situations dans les notes qui accompagnent les tableaux décrivant les exigences en matière de renseignements sur la toxicité et l'exposition, aux sections 3.1 et 3.4, respectivement.

Les données à fournir pour satisfaire aux exigences concernant les IPCHE peuvent être des résultats d'études publiées ou inédites, des évaluations de la réglementation menées dans d'autres pays et des revues de la littérature. Dans certains cas, une exemption peut être accordée s'il existe une justification scientifiquement valable. L'on trouvera, à la section 3.2, de plus amples renseignements sur les situations pouvant justifier une exemption en ce qui concerne la présentation de données sur la toxicité des IPCHE.

Lorsqu'ils envisagent d'effectuer des essais qu'ils ont eux-mêmes conçus, les demandeurs et les titulaires d'homologation devraient au préalable soumettre les protocoles expérimentaux à l'ARLA, surtout lorsque les protocoles proposés s'éloignent des normes reconnues internationalement.

Les demandeurs et les titulaires d'homologation doivent fournir suffisamment de données pour qu'il soit possible d'étayer une décision réglementaire. L'ARLA encourage vivement les demandeurs et les titulaires d'homologation à se prévaloir du processus de consultation préalable aux demandes décrit à la section 3.1 de la Directive d'homologation DIR2012-01 s'ils ont besoin d'aide pour déterminer quelles sont les exigences en matière de renseignements qui s'appliquent aux IPCHE.

3.1 Exigences en matière de renseignements toxicologiques

Les données toxicologiques permettent d'évaluer les dangers pour la santé humaine associés aux IPCHE. Les évaluations qui sont menées pour déterminer les risques pour la santé humaine liés aux IPCHE tiennent compte de ces données sur la toxicité, de même que de données sur l'exposition. Les données toxicologiques relatives aux principes actifs de qualité technique entrant dans la composition d'IPCHE et aux préparations commerciales qui sont des IPCHE doivent être suffisantes pour démontrer que les risques pour la santé humaine sont faibles après une exposition aiguë et une exposition répétée. Dans le cas des principes actifs de qualité technique et des préparations commerciales, les exigences de niveau I en matière de données toxicologiques comprennent des données sur la toxicité aiguë, des données sur la toxicité à court terme, des données sur la toxicité pour la reproduction et des données sur la toxicité pour le développement (étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement).

Si l'exposition au principe actif de qualité technique est associée à des effets nocifs pour l'un ou l'autre de ces critères d'effet toxicologique dans les études de toxicité de niveau I, il peut s'avérer nécessaire de fournir des renseignements concernant d'autres critères au niveau II.

Si l'exposition au principe actif de qualité technique est associée à des effets nocifs dans l'une ou l'autre des études toxicologiques de niveau II, l'IPCHE peut être considéré comme un pesticide classique. Dans un tel cas, les exigences en matière de renseignements sur la toxicité et l'exposition concernant les pesticides classiques destinés à une utilisation personnelle comme insectifuges (catégorie d'utilisation 26 – Endroits en contact étroit avec la peau et les vêtements) pourraient s'appliquer.

Les exigences par niveau en matière de données toxicologiques pour les principes actifs de qualité technique entrant dans la composition d'IPCHE et pour les préparations commerciales d'IPCHE sont détaillées dans les tableaux 1 et 2, respectivement.

Tableau 1 Exigences en matière de renseignements toxicologiques pour les principes actifs de qualité technique d'IPCHE

Code de données (CODO)	Numéro de directive de l'OCDE/EPA	Exigences en matière de renseignements	Requis/Requis conditionnellement	Notes sur les essais
NIVEAU I				
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË				
4.2.1	420, 423, 425/870.1100	Toxicité aiguë par voie orale	Requis	1
4.2.2	402/870.1200	Toxicité aiguë par voie cutanée	Requis	2
4.2.3	403, 436/870.1300	Toxicité aiguë par inhalation	Requis	1, 3
4.2.4	405/870.2400	Irritation oculaire primaire	Requis	4
4.2.5	404/870.2500	Irritation cutanée primaire	Requis	4
4.2.6	406, 429, 442A, 442B/870.2600	Sensibilisation cutanée	Requis	5
4.2.9	Non disponible	Autres études de toxicité aiguë	Requis conditionnellement	6
ÉTUDES DE TOXICITÉ À COURT TERME/POUR LA REPRODUCTION/POUR LE DÉVELOPPEMENT				
4.8	422/870.3650	Étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement	Requis	1, 7
ESSAIS DE GÉNOTOXICITÉ (IN VITRO)				
4.5.4	471/870.5100	Génotoxicité : Essai de mutation réverse sur bactéries	Requis	8
4.5.5	476/870.5300	Génotoxicité : Essai in vitro sur cellules de mammifères	Requis	9
ÉTUDES SPÉCIALES				
4.8	Non disponible	Autres études/données/rapports	Requis conditionnellement	6
NIVEAU II[10]				
ÉTUDES DE TOXICITÉ À COURT TERME				
4.3.1	408/870.3100	Toxicité à court terme par voie orale (90 jours, rongeurs)	Requis conditionnellement	1, 11, 12
4.3.4	411/870.3250	Toxicité à court terme par voie cutanée (90 jours, rongeurs)	Requis conditionnellement	1, 11
4.3.6	413/870.3465	Toxicité à court terme par inhalation (90 jours, rongeurs)	Requis conditionnellement	1, 13
4.3.8	Non disponible	Autres études à court terme	Requis conditionnellement	6
TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION/LE DÉVELOPPEMENT				
4.5.1	416, 443/ 870.3700, 870.3800	Effets sur la reproduction, la fécondité et le développement	Requis conditionnellement	1, 14, 15
ESSAIS DE GÉNOTOXICITÉ (CYTOGÉNÉTIQUE IN VIVO)				
4.5.7	475/870.5385	Aberrations chromosomiques sur moelle osseuse de mammifères	Requis conditionnellement	16
	474/870.5395	Test du micronoyau sur érythrocytes de mammifères	Requis conditionnellement	16
ÉTUDES SPÉCIALES				
4.3.8	Non disponible/880.3550	Immunotoxicité	Requis conditionnellement	17

Où OCDE = Organisation de coopération et de développement économiques; EPA = Environmental Protection Agency (États-Unis)

[1] L'espèce recommandée est le rat.

[2] L'espèce recommandée est le rat ou le lapin.

[3] Requis si la substance à l'essai deviendra, dans les conditions d'utilisation, une substance respirable (par exemple, vapeur, aérosol ou particules).

[4] L'espèce recommandée est le lapin.

[5] Pour le test de maximisation chez le cobaye et le test de Buehler, l'espèce recommandée est le cobaye.

[6] D'autres études qui donnent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai.

[7] Le mode d'administration recommandé est l'intubation orale.

[8] Il faut également fournir les résultats d'autres essais de mutagénicité ayant été effectués et une liste de références complète (ainsi qu'une copie de chaque document de référence). Des essais complémentaires peuvent être exigés d'après les données disponibles.

[9] Choix parmi les essais suivants : cellules de lymphome de souris L5178Y, locus de la thymidine-kinase (tk), maximisation des conditions d'essai pour l'expression et la détection des petites colonies; cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou fibroblastes de poumon de hamster chinois (V79), locus de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT); cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) de souche AS52, locus de la xanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (XPRT).

[10] Si l'on observe des effets nocifs dans l'une ou l'autre des études toxicologiques de niveau II, la substance est considérée comme un pesticide classique, et les exigences en matière de renseignements sur la toxicité et l'exposition applicables aux pesticides classiques pour la catégorie d'utilisation 26 (Endroits en contact étroit avec la peau et les vêtements) pourraient être imposées.

[11] Requis si l'on observe des effets nocifs (c'est-à-dire des effets autres que sur la reproduction ou le développement) dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement du niveau I.

[12] L'intégration d'une phase de récupération après le traitement devrait être envisagée.

[13] Requis si l'on observe des effets nocifs (c'est-à-dire des effets autres que sur la reproduction ou le développement) dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement du niveau I, et si une exposition répétée par inhalation à des concentrations importantes du pesticide, sous forme de vapeur, d'aérosol ou de particules, est vraisemblable.

[14] Requis si l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement du niveau I indique qu'il y a des effets nocifs pour la reproduction, le développement ou le système endocrinien, ou si les résultats des essais de mutagénicité de niveau I indiquent qu'il pourrait y avoir un effet génotoxique chez les mammifères.

[15] Cela comprend le choix entre a) une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations menée chez le rat et une étude sur la toxicité pour le développement prénatal chez le rat, l'exposition se faisant par voie orale dans les deux cas, ou b) une étude sur la toxicité pour la reproduction sur une génération comportant notamment des critères d'effet associés à une toxicité pour le développement, l'exposition se faisant alors par voie cutanée. Il peut s'avérer nécessaire de mener préalablement une étude de détermination de la dose, afin de connaître la dose maximale qui est tolérée sur la peau et d'être en mesure de mener l'étude principale sans avoir à en exclure des animaux en raison d'une irritation cutanée.

[16] Requis si les résultats des essais de mutagénicité de niveau I sont positifs. Il est recommandé de mener des essais sur la moelle osseuse de rongeurs, soit une analyse de la métaphase (aberrations), soit un test du micronoyau.

[17] Requis si l'on observe des effets sur l'hématologie, la chimie clinique, le poids des organes lymphoïdes et l'histopathologie dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement du niveau I ou dans les études de toxicité à court terme de niveau II.

Tableau 2 Exigences en matière de renseignements toxicologiques pour les préparations commerciales d'IPCHE

Code de données (CODO)	Numéro de directive de l'OCDE/EPA	Exigences en matière de renseignements	Requis/Requis conditionnellement	Notes sur les essais
NIVEAU I				
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË				
4.6.1	420, 423, 425/ 870.1100	Toxicité aiguë par voie orale	Requis	1
4.6.2	402/ 870.1200	Toxicité aiguë par voie cutanée	Requis	2
4.6.3	403, 436/ 870.1300	Toxicité aiguë par inhalation	Requis	1, 3
4.6.4	405/ 870.2400	Irritation oculaire primaire	Requis	4
4.6.5	404/ 870.2500	Irritation cutanée primaire	Requis	4
4.6.6	406, 429, 442A, 442B/ 870.2600	Sensibilisation cutanée	Requis	5
4.6.8	Non disponible	Autres études de toxicité aiguë	Requis conditionnellement	6
ÉTUDES DE TOXICITÉ À COURT TERME/POUR LA REPRODUCTION/POUR LE DÉVELOPPEMENT				

Code de données (CODO)	Numéro de directive de l'OCDE/EPA	Exigences en matière de renseignements	Requis/Requis conditionnellement	Notes sur les essais
NIVEAU I				
4.8	422/870.3650	Étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement	Requis conditionnellement	1, 7, 8
4.7.7	Non disponible	Autres études à court terme	Requis conditionnellement	8, 9
ÉTUDES SPÉCIALES				
4.8	Non disponible	Autres études/données/rapports	Requis conditionnellement	6

[1] L'espèce recommandée est le rat.
[2] L'espèce recommandée est le rat ou le lapin.
[3] Requis si la substance à l'essai est une substance respirable (par exemple, vapeur, aérosol ou particules) ou devient une telle substance dans les conditions d'utilisation.
[4] L'espèce recommandée est le lapin.
[5] Pour le test de maximisation chez le cobaye et le test de Buehler, l'espèce recommandée est le cobaye.
[6] D'autres études qui donnent de plus amples renseignements sur le profil toxicologique d'une substance à l'essai.
[7] Le mode d'administration recommandé est l'intubation orale.
[8] Peuvent être requises si un constituant de la préparation commerciale risque d'augmenter l'absorption de la ou des principes actifs ou d'augmenter les effets toxicologiques ou pharmacologiques.
[9] Cela peut comprendre d'autres études disponibles, de plus courte durée, comme des études de détermination des doses dans lesquelles on trouve des détails sur le profil de toxicité de la substance à l'essai.

3.2 Justification des demandes d'exemption concernant les essais de toxicité

Dans certains cas, lorsqu'il est scientifiquement justifié de le faire, une exemption peut être accordée pour certaines exigences en matière de renseignements toxicologiques s'appliquant aux IPCHE. Ces justifications doivent reposer sur une approche fondée sur le poids de la preuve, et il faut tenir compte de diverses sources de données. Voici quelques exemples d'éléments d'information sur lesquels se fonder pour justifier une exemption en ce qui concerne les exigences en matière de renseignements sur la toxicité pour les IPCHE :

- Antécédents d'utilisation à des fins autres que comme pesticide, avec des profils d'emploi/degrés d'exposition semblables à ceux qui sont proposés pour l'utilisation en tant qu'insectifuge personnel, comme :
  - de l'information sur les antécédents d'utilisation du principe actif de l'IPCHE en tant qu'ingrédient approuvé dans des cosmétiques, des produits d'hygiène personnelle, des produits de santé naturels et d'autres produits pour lesquels le profil d'emploi/degré d'exposition est semblable à ce qui est proposé;
  - de l'information sur la mesure dans laquelle l'utilisation comme insectifuge personnel fera augmenter l'exposition au principe actif au-delà des degrés d'exposition découlant des utilisations à des fins autres que comme pesticide.
- Une recherche approfondie de la littérature scientifique, démontrant qu'aucun signe de toxicité ni aucun effet nocif n'est associé au principe actif de l'IPCHE ou à l'un ou l'autre de ses métabolites.
- Des données toxicologiques publiées pour chacun des constituants du principe actif, assorties d'une justification de la raison pour laquelle de telles données de substitution devraient être considérées comme étant représentatives des effets toxicologiques attendus pour le principe actif entier. S'il n'y a pas de données toxicologiques empiriques qui sont publiées, il est possible de soumettre des données associées aux divers constituants du

principe actif ayant été obtenues par d'autres approches (par exemple, technique de lecture croisée, relations [quantitatives] structure-activité [(Q)SAR]).

- De l'information sur les utilisations proposées sur l'étiquette qui pourrait réduire ou limiter l'exposition des personnes, par exemple :
    - énoncés, figurant sur l'étiquette, qui imposent une limite en ce qui concerne le nombre d'applications quotidiennes de l'IPCHE, qui indiquent que l'IPCHE ne doit pas être utilisé sous les vêtements ou sur des enfants de moins de deux ans, etc.

Les justifications fournies pour les demandes d'exemption doivent comprendre toute l'information pertinente ayant servi de fondement (par exemple, examens de la réglementation effectués dans d'autres pays, études scientifiques publiées, fiches de données de sécurité).

L'ARLA a mis au point un document d'orientation et des critères précis à respecter pour demander une exemption en ce qui concerne l'obligation de présenter des données sur la toxicité aiguë, ainsi que l'extrapolation des données d'un produit à un autre (données de substitution). Les demandeurs et les titulaires d'homologation sont invités à consulter le document d'orientation de l'ARLA intitulé *Orientation concernant les études de toxicité aiguë chez les mammifères requises aux fins de l'homologation des pesticides : exemption et substitution*[4], ainsi que le document de l'Organisation de coopération et de développement économiques intitulé *Guidance Document on Considerations for Waiving or Bridging of Mammalian Acute Toxicity Tests Series on Testing & Assessment No. 237*[5], lorsqu'ils envisagent de présenter une demande d'exemption concernant des essais de toxicité aiguë pour un IPCHE.

3.3 Essais in vitro de remplacement

L'élaboration et l'utilisation d'essais in vitro de remplacement en ce qui concerne la toxicité sont l'un des volets d'une initiative internationale visant à incorporer des approches intégrées en matière d'analyse et d'évaluation et des approches en matière de toxicologie du 21e siècle dans les processus d'évaluation réglementaire des risques. L'ARLA contribue actuellement à un certain nombre d'initiatives à l'échelle nationale et à l'échelle internationale portant sur la validation scientifique de divers essais in vitro de remplacement et sur l'applicabilité de ces essais aux exigences en matière de renseignements associées aux produits antiparasitaires. La prise en compte d'approches alternatives a également fait partie de la discussion avec le GCE sur les approches concernant les exigences en matière de renseignements s'appliquant aux IPCHE.

Consciente du fait que les connaissances scientifiques à ce sujet sont en évolution constante et que les travaux continuent, l'ARLA acceptera d'étudier les demandes d'exemption fondées sur le poids de la preuve qui citent des résultats d'essais de toxicité in vitro de remplacement ayant été validés et reconnus à l'échelle internationale.

---

4 http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/toxicity-guide-toxicite/index-fra.php

5 http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm (en anglais)

3.4 Exigences en matière de renseignements sur l'exposition

Les renseignements de niveau I qui sont requis pour évaluer l'exposition aux IPCHE comprennent notamment les ébauches des étiquettes des principes actifs de qualité technique et des préparations commerciales, de même que de l'information sur les profils d'emploi proposés. Les renseignements à fournir peuvent comprendre les régions du corps ou les vêtements sur lesquels les IPCHE sont appliqués, la méthode d'application (par exemple, lotion appliquée à la main, vaporisateur, etc.), la quantité d'IPCHE appliquée sur le corps, le nombre d'applications par jour, les contre-indications associées à l'utilisation du produit (par exemple, ne pas vaporiser sur le visage, ne pas appliquer sur une peau lésée, ne pas utiliser sur des enfants de moins de deux ans) et le risque d'exposition occasionnelle au moment de l'application du produit. Il faut également fournir de l'information sur l'absorption cutanée des IPCHE, par exemple les données d'études in vitro, préférablement accompagnées de données sur les propriétés physico-chimiques ou d'autres données obtenues au moyen d'une approche fondée sur le poids de la preuve. Autrement, il est possible de fournir les données tirées d'ensembles de trois études (études in vivo menées chez des animaux, études in vitro menées chez des animaux et études in vitro menées chez l'humain).

Si l'un ou l'autre des renseignements de niveau I sur la toxicité indique qu'un IPCHE pourrait être dangereux pour l'utilisateur, des données de niveau II sur l'exposition, plus détaillées, pourraient être nécessaires.

Les exigences par niveau en matière de renseignements sur l'exposition pour les préparations commerciales d'IPCHE sont détaillées au tableau 3.

Tableau 3 Exigences en matière de renseignements sur l'exposition pour les préparations commerciales d'IPCHE

Code de données (CODO)	Numéro de directive de l'EPA	Exigences en matière de renseignements	Requis/Requis conditionnellement	Notes sur les essais
NIVEAU I				
5.2	875.1700	Description/scénario des utilisations	Requis	1
5.8	428/870.7600	Étude d'absorption cutanée	Requis	2, 3, 4
NIVEAU II				
5.7	875.2400, 875.2500, 875.2600	Surveillance biologique	Requis conditionnellement	5, 6
5.10	875.2400, 875.2500, 875.2600	Échantillons de l'air ambiant	Requis conditionnellement	5, 7, 8
5.14	Non disponible	Autres études/données/rapports	Requis conditionnellement	5

[1] Il faut fournir une description précise de l'utilisation proposée du ou des produits ainsi que de l'activité humaine associée à cette utilisation. Les renseignements à fournir peuvent comprendre, sans s'y limiter, l'endroit où le produit sera appliqué (par exemple, peau et/ou vêtements), la méthode d'application (par exemple, lotion appliquée à la main, vaporisateur, etc.), la quantité approximative devant être appliquée sur la peau/les vêtements, le nombre maximum d'applications par jour, les contre-indications ou limites associées à l'utilisation du produit (par exemple, ne pas vaporiser sur le visage, ne pas appliquer sous les vêtements, ne pas appliquer sur une peau lésée, ne pas utiliser sur des enfants de moins de deux ans, etc.).

[2] Il peut par exemple s'agir des données d'études in vitro, préférablement accompagnées de données sur les propriétés physico-chimiques ou d'autres données (par exemple, information sur le risque d'absorption cutanée des constituants du principe actif, information sur l'absorption cutanée de substances substituts, etc.) obtenues au moyen d'une approche fondée sur le poids de la preuve. Autrement, il est possible de fournir les données tirées d'ensembles de trois études (études in vivo menées chez des

animaux, études in vitro menées chez des animaux et études in vitro menées chez l'humain).

[3] Les études in vitro devraient être effectuées sur des échantillons cutanés viables à l'aide d'un appareil à renouvellement continu.

[4] Les études in vivo menées chez des animaux sont habituellement effectuées sur des rongeurs.

[5] Ces données sont requises lorsque l'un ou l'autre des renseignements sur la toxicité présentés dans les tableaux 1 ou 2 indique qu'un IPCHE pourrait être dangereux pour l'utilisateur. Les demandeurs devraient consulter l'ARLA avant d'entamer l'étude afin de déterminer les essais appropriés d'après la nature des effets nocifs observés durant les études toxicologiques et d'après les données disponibles sur l'exposition. Dans le cas des études effectuées pour appuyer l'homologation d'IPCHE, ces lignes directrices pourraient devoir être modifiées.

[6] Des données de substitution peuvent être acceptables si la conversion d'une dose interne à une dose externe se fonde sur une bonne compréhension de la toxicocinétique.

[7] Requis si une exposition par inhalation est possible après application.

[8] Des échantillons prélevés en zone respiratoire sont recommandés.

4.0 Méthyleugénol

Le méthyleugénol est un constituant naturel des huiles essentielles obtenues de diverses espèces végétales. La concentration naturelle de méthyleugénol varie selon le type de plante, la maturité de la plante au moment de la récolte, la méthode de récolte, les conditions d'entreposage et les méthodes utilisées pour extraire les huiles essentielles.

Dans le Projet d'acceptabilité d'homologation continue PACR2004-36, intitulé *Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel*, l'ARLA a indiqué que le méthyleugénol s'était révélée être un agent cancérogène génotoxique chez les rats et les souris et a souligné la conclusion formulée par les responsables du United States National Toxicology Program, selon laquelle le méthyleugénol est « [traduction] un agent cancérogène probable pour l'être humain ». L'ARLA a également adopté la conclusion de la Commission européenne, selon laquelle la concentration de méthyleugénol dans les produits cosmétiques « [traduction] ne devrait pas excéder [...] 0,0002 % dans d'autres produits qui se laissent sur la peau... », et a jugé que cette limite s'appliquerait aux insectifuges personnels.

Par conséquent, lorsqu'on sait d'un IPCHE qu'il contient du méthyleugénol, il faut fournir des résultats d'analyses montrant que les concentrations de méthyleugénol dans la préparation commerciale sont inférieures à 0,0002 % (2 ppm).